

**Der Fettstoffwechsel
der Niere unter dem Einfluß von
Tetrachlorkohlenstoff und Ronicol**

von
Bernhard Schmidt
aus
Kronach/Oberfr.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548611_0054

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. F. Heim

Der Fettstoffwechsel der Niere unter dem Einfluß von Tetrachlorkohlenstoff und Ronicol

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Bernhard Schmidt
aus
Kronach/Oberfr.

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät der
Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. G. Koch

Referent: Prof. Dr. C.-J. Estler

Korreferent: Prof. Dr. F. Heim

Tag der mündlichen Prüfung: 22. 2. 1972

Inhaltsverzeichnis

=====

	Seite
I. EINLEITUNG	1
II. LITERATURÜBERBLICK	
1) Morphologische Nierenveränderungen durch Tetrachlorkohlenstoff	2
2) Hypothesen über die funktionellen Änderungen, die zur Fettanreicherung nach Tetrachlorkohlenstoffapplikation führen	5
III. BESCHREIBUNG DES BENUTZTEN MATERIALS UND DER ANGEWANDTEN METHODIK	14
IV. ERGEBNISSE	
1) Bestimmung der Konzentration der freien Fettsäuren im Serum in ver- schiedenen Zeitabständen nach einmaliger Tetrachlorkohlenstoff- applikation	17
2) Bestimmung der Konzentration der freien Fettsäuren im Serum 6 und 12 Stunden nach Tetrachlorkohlen- stoff- und Ronicolapplikation	20
3) Bestimmung der Nierengewichte	22
4) Bestimmung des Neutralfettgehaltes der Nieren	23
5) Bestimmung der Nieren-Trockengewichte	25
V. DISKUSSION	27
VI. ZUSAMMENFASSUNG	34
VII. LITERATURVERZEICHNIS	37
LEBENS LAUF	47

I. Einleitung

Tetrachlorkohlenstoff erzeugt Leber- und Nierenschäden bei Versuchstieren (von Oettingen 21).

Es wurde auch über tödliche Tetrachlorkohlenstoffvergiftungen beim Menschen berichtet.

Hierbei traten starke Leberveränderungen auf.

Die Todesursache war jedoch gewöhnlich ein akutes Nierenversagen (Smetana 30, Sirota 28, Moon 20). Die durch Tetrachlorkohlenstoff hervorgerufenen morphologischen wie funktionellen Leberschäden sind ausführlich in den vergangenen Jahren untersucht worden. Über die Wirkungen auf die Niere hingegen liegen weniger Berichte vor.

Bei Untersuchungen tetrachlorkohlenstoffvergifteter Tiere ist gewöhnlich eine Fettanreicherung sowohl in der Leber als auch in der Niere festgestellt worden (György und Mitarbeiter 9). Hypothesen über die Vorgänge, die zur Verfettung führen, wurden hauptsächlich durch Beobachtungen an der tierischen Leber gewonnen. Der Frage über die Herkunft und die Entstehung, insbesondere der zeitlichen Abläufe bei der Fettansammlung in der

Niere, wurde bisher keine Aufmerksamkeit gewidmet.

Die tierexperimentellen Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sollen ein Beitrag zur Aufhellung dieser Frage sein.

II. Literaturüberblick

1) Morphologische Nierenveränderungen durch Tetrachlorkohlenstoff

a) Veränderungen im Glomerulum und an der Bowmanschen Membran:

Tetrachlorkohlenstoff bewirkt hier eine zunehmende Ablagerung eines amorphen, teils homogenen Materials, subendothelial und im Mesangium. Außerdem ist eine Verdickung der Basalmembran des Glomerulum und eine Vermehrung der Mesangiummatrix zu verzeichnen (Sakaguchi 26). Die Bowmansche Kapsel erscheint erweitert. Einige Glomerulumkapillarschlingen sind miteinander verbacken (Klaassen und Plaa 14).

b) Die Veränderungen im oberen Teil des Nephron, d.h. im tubulus contortus I und im nachfolgenden absteigenden Teil der Henleschen Schleife bestehen zunächst in degenerativen Erscheinungen innerhalb des Zytoplasma: Hydropische Schwellung, Granulierung und geringe Vergrößerung der Tubuluszellen. Später treten Vacuolen auf und der Kern verschwindet (Lundh, 17). Diese Entwicklung wird treffend als "hydropische Degeneration" bezeichnet. Sie ist das am frühesten auftretende morphologisch-histologische Merkmal in der Niere bei einer Tetrachlorkohlenstoffvergiftung (Moon 20). Nach intraperitonealer Applikation von Tetrachlorkohlenstoff tritt diese degenerative Veränderung in der Niere sogar früher als in der Leber auf¹⁾ (Jennings und Kearns 12).

Als bedeutsam für die vorliegende Arbeit erscheint der mikroskopische Nachweis von feinen Fetttröpfchen innerhalb des Zytoplasma der Tubulusepithelien (Smetana 30, Moon 20).

1) Elektronenmikroskopische Untersuchungen ergaben, daß es bereits 30 Minuten nach intraperitonealer Applikation von Tetrachlorkohlenstoff zu Auflockerungen im Zellgefüge der proximalen Tubulusabschnitte und nach 3 Stunden zu schaumig aufgelockertem Cytoplasma und perinucleären Aufhellungen kam. Die Zellkerne wurden pyknotisch. Karyolyse setzte ein. In derart veränderten Zellen löste sich der Bürstensaum vom Cytoplasma (Malendowicz 18).

c) Bei weiter anhaltender Tetrachlorkohlenstoffeinwirkung zeigen sich ähnliche Schäden auch in den Zellen des tubulus contortus II, der Henleschen Schleifen und der Sammelröhrchen. An die Stelle des Bildes der "hydropischen Degeneration" im distalen Tubulusabschnitt, das auch als "lower nephron nephrosis" bezeichnet wird, tritt das des intravitalen Zelltodes, der Nekrose. Dann findet man im distalen Anteil des Nephron, speziell in den Sammelröhrchen, die erweiterten Lumina mit granulierten, hyalinen Massen und mit Zelltrümmern ausgefüllt.

Ein bemerkenswerter Effekt bei einer Intoxikation mit Tetrachlorkohlenstoff ist die zunehmende Ödemisierung der Nierenrinde und des Nierenmarkes (Smetana 30).

d) Auch an den kleinen Nierengefäßen ist eine charakteristische Veränderung von Bedeutung: die Reduzierung der Zahl der durchgängigen Arteriolen (Lundh 17). Der Durchmesser ihrer Lumina nimmt ab. Einige sind vollständig verschlossen.

- 2) Hypothesen über die funktionellen Änderungen, die zur Fettanreicherung nach Tetrachlorkohlenstoffapplikation führen.

Es liegt eine Reihe von Arbeiten über die leberverfettende Wirkung von Tetrachlorkohlenstoff vor. Über den Wirkungsmechanismus dieser Art der Lebervergiftung existieren verschiedene Ansichten. Für die Entstehung der Fettanreicherung in der Niere gab es bislang noch keine Erklärung.

- a) Nach Injektion von unverdünntem Tetrachlorkohlenstoff in Nierengewebe tritt rasch eine Beeinflussung der zellulären Membransysteme auf. Insbesondere die Mitochondrienmembranen und deren Cristae zeigen gegenüber unbehandelten Kontrollen eine deutliche Dreischichtung. Dies deutet darauf hin, daß "durch das lipoidlösliche Agens möglicherweise lipoidhaltige Membranbestandteile verflüssigt oder gar herausgelöst worden sind" (Huebner 11). Offensichtlich ist dieser Effekt nur bei hoher Tetrachlorkohlenstoffkonzentration am Einwirkungsort zu erzielen. Bei enteralen und parenteralen Gaben von Tetrachlorkohlenstoff wird er nicht beobachtet.

Die unspezifische Wirkung von Tetrachlorkohlenstoff als Fettlösungsmittel führt zu Schwierigkeiten in der Erklärung folgender Untersuchungsergebnisse:

1. Der Schaden betrifft zuerst und vornehmlich den proximalen Tubulusabschnitt.
2. Er zeigt sich in stärkerem Maße in den ersten Stunden am endoplasmatischen Retikulum.
Andere Zellorganellen, die auch von lipoidhaltigen Membranen umgeben sind, weisen deutlich geringere Störungen auf.
3. Die schwere Nekrose ist zunächst auf die Leber beschränkt, obwohl in anderen Organen Tetrachlorkohlenstoff in viel höherer Konzentration vorliegt (Slater 29).
4. Bei einer unspezifischen Wirkung des Tetrachlorkohlenstoffes ist zu erwarten, daß der Umsatz der Phospholipide in den Mitochondrien und Mikrosomen in gleichem Maße beeinträchtigt wird. Während der Umsatz der mitochondrialen Phospholipide jedoch nur unwesentlich erniedrigt wird, ist der der mikrosomalen Phospholipide stark reduziert. Eine unspezifische Wirkung kann daher ausgeschlossen werden (Richter 25).

- b) Eine Folge der Intoxikation mit Tetrachlorkohlenstoff ist eine deutlich verminderte Nierendurchblutung (Sirota 28). Diese Zirkulationsverlangsamung kann einerseits den Nierenzellen eine höhere Fettaufnahme und den Tubulusepithelien eine erhöhte Reabsorption der glomerulär filtrierte Lipide ermöglichen. Andererseits ist eine retardierte Mobilisation der Lipide von der Niere ins Blut möglich. Die Abnahme des Fettgehaltes der Niere 24 Stunden nach Tetrachlorkohlenstoffapplikation könnte eine Folge der wiederhergestellten Blutzirkulation in der Niere sein (Wong, Di Stefano 33).
- c) Untersuchungen über die Verfettung der Leber nach Tetrachlorkohlenstoffverabreichung ergaben, daß Tetrachlorkohlenstoff in den physiologischen Fettsäurezyklus¹⁾ durch eine direkte Wirkung auf die Systeme eingreifen soll, die für die Triglyceridfreisetzung aus der Leber ins Serum verantwortlich sind (Schotz 27).

1) Eine erhöhte Konzentration an freien Fettsäuren im Serum bewirkt eine gesteigerte Aufnahme von freien Fettsäuren durch die Leber. Eine zunehmende Produktion von Lipoproteinen und Sekretion ins Serum ist die Folge (Steinberg 31).

Als wahrscheinlichster Ort für diese "Vergiftung des Sekretionsmechanismus" gilt die Membran des endoplasmatischen Retikulums (Recknagel und Mitarbeiter 24), die bereits in den ersten Stunden einreißt.

In vitro Versuche zeigten, daß möglicherweise der Transport der Triglyceride aus der Leber von einer adäquaten Synthese von Lipoproteinen abhängt, die vermutlich im endoplasmatischen Retikulum aus bereits synthetisierten Triglyceriden gebildet werden. Nur als Lipoprotein-Komplex können Triglyceride der Leber freigesetzt werden. Eine Beeinträchtigung der Lipoprotein-Synthese ohne gleichzeitige Stimulation der Triglycerid-Synthese und ohne Einschränkung der Aufnahme und Oxidation von Fettsäuren und Triglyceriden kann zur Fettleber nach Tetrachlorkohlenstoffintoxikation führen (Heimberg und Mitarbeiter 10).

In vivo Versuche ergaben, daß neben der behinderten Abgabe auch eine gesteigerte Synthese von Triglyceriden eine Rolle zu spielen scheint (Maling und Mitarbeiter 19). Die Primärläsion ist dabei sehr wahrscheinlich eine Hemmung der Synthese des Proteinanteils der Serum-Lipoproteine (Lombardi 16).

d) Eine weitere Hypothese über den Mechanismus, der zur Fettanreicherung nach Gabe von Tetrachlorkohlenstoff führt, wurde ein paar Jahre später entwickelt: Tetrachlorkohlenstoff soll "aktiviert" werden. Durch Wechselwirkung mit einem natürlich vorkommenden, gesteuerten Reaktionsablauf entsteht aus Tetrachlorkohlenstoff selbst ein freies Radikal oder andere gleich reaktionsfähige Radikale (Slater 29). Diese greifen die Methylenbrücken der ungesättigten Fettsäureseitenketten im Komplex der Strukturlipide des endoplasmatischen Retikulums an (Recknagel 23). Daraus soll ein Verlust der Eigenschaften des endoplasmatischen Retikulums mit nachfolgender Fettanreicherung resultieren.

e) Mehrere Autoren sind der Meinung, daß Tetrachlorkohlenstoff primär eine massive Entladung von Katecholaminen bewirkt (Brody 2). Festgestellt wurde zunächst, daß die Katecholaminspeicher verarmen. Über die Wirkung von Tetrachlorkohlenstoff auf den Hypothalamus entsteht ein "sympathoadrenal discharge" (Calvert 3).

Ferner wurde ein erheblicher Anstieg der Katecholamine im Plasma und Urin nach Tetrachlorkohlenstoffapplikation beobachtet (Stern 32). Daraus folgerte man, daß eine Zunahme endogener Katecholamine durch deren Entspeicherung im Sympathicus und Nebennierenmark der ausschlaggebende Faktor für die toxische Tetrachlorkohlenstoffwirkung sein könnte. Einmal entsteht dadurch eine Gefäßkonstriktion, Durchblutungsverminderung und Anoxie. Die Erscheinungen der oben erwähnten hydropischen Degeneration der Tubulusepithelien, der intracytoplasmatischen Fetttröpfchen, der Abnahme der Durchmesser der kleinen Nierenarteriolen und letztlich der Nekrose wären hierdurch erklärbar. Zugleich werden aus dem Nebennierenmark Katecholamine freigesetzt, die die Gefäßreaktion verstärken.

Darüber hinaus triggern die Katecholamine die Freisetzung von freien Fettsäuren aus dem Fettdepot (Brody 2)¹⁾.

1) Man erkannte ferner, daß Tetrachlorkohlenstoff den Plasmaspiegel des adrenocorticotropen Hormons (ACTH) erhöht. ACTH beschleunigt ebenfalls die Freisetzung der freien Fettsäuren aus dem Fettdepot und verstärkt die Katecholaminwirkung in dieser Hinsicht. Nach Hypophysektomie, Adrenalectomie oder Rückenmarksdurchtrennung war daher die Konzentration an freien Fettsäuren im Plasma nach Tetrachlorkohlenstoffapplikation niedriger (Furukawa 7, 8).

Der erste Schritt dieser Reaktionsfolge ist die Bildung des zyklischen Adenosin-3'-5'-monophosphat aus ATP durch innermolekularen Transfer auf das 3'-Hydroxyl unter Pyrophosphatabspaltung. Dies geschieht mittels eines bestimmten (strukturgebundenen) Enzyms, der sogenannten Adenylcyclase, die durch die freigesetzten Katecholamine stimuliert wird. Das zyklische Adenosin-3'-5'-monophosphat aktiviert nun seinerseits eine spezifische Kinase, durch die aus der schwach aktiven Lipase (a) eine hochaktive Lipase (b) entsteht. Wahrscheinlich kommt der Übergang von (a) in (b) durch Phosphorylierung von Serinresten des Enzymproteins zustande unter Mitwirkung von ATP als Phosphatdonator. Die aktive Lipase spaltet nun die Esterbindung der Neutralfette des Fettdepots und unter Wasseraufnahme entstehen freie Fettsäuren und zunächst Diglyceride. Bei längerer Einwirkung kann auch der zweite und dritte Fettsäurerest abgespalten werden.

Bei primärer massiver Entladung von Katecholaminen aus den Speichern durch Tetrachlorkohlenstoff wird nun dieser Reaktionsablauf beschleunigt und erhöht. Es müssen vermehrt freie Fettsäuren entstehen.

Da die Konzentration der freien Fettsäuren im arteriellen Blut von der Lipolyse im Fettdepot abhängig ist (Bizzi und Mitarbeiter 1), wird nach Tetrachlorkohlenstoffgabe der Gehalt an freien Fettsäuren im Serum ansteigen. Die Aufnahme freier Fettsäuren durch die Nieren steigt mit erhöhter Konzentration dieser Substrate im arteriellen Blut. Diese Beziehung zwischen der Aufnahme und der arteriellen Plasmakonzentration der freien Fettsäuren ist annähernd direkt proportional. Umgekehrt bilden sich bei niedrigen Serumkonzentrationen vermehrt freie Fettsäuren in den Nieren und werden in die Blutbahn abgeführt (Dzúrik und Mitarbeiter 5).

Wenn die Konzentration der freien Fettsäuren im Blutplasma nach Tetrachlorkohlenstoffintoxikation auf Grund des oben geschilderten Reaktionsablaufes erhöht ist, dann müssen auch die Nieren diese Fettsäuren vermehrt aufnehmen und als Glycerinester, d.h. als Neutralfette speichern. Es gibt ein Enzym, das aus Glycerinphosphat und 2 Mol aktivierter Fettsäure das Diglyceridphosphat entstehen läßt. Das Diglyceridphosphat wird nun durch eine Phosphatase dephosphoryliert und mit einem weiteren Mol aktivierter Fettsäure zur Reaktion gebracht. Damit ist das Neutralfett

gebildet und kann als Depotfett oder Organfett abgelagert werden (Karlson 13).

Eine Anreicherung von Neutralfett in der Niere nach Tetrachlorkohlenstoffapplikation ist durch histochemische Untersuchung bestätigt (Smetana 30, Moon 20, Wong 33).

Die Aufgabe der vorliegenden Arbeit soll es zunächst sein, einen Beitrag zur Klärung der Herkunft des erhöhten Neutralfettgehaltes der Nieren unter den zu nennenden Versuchsbedingungen zu geben. Erst soll das Verhalten des Plasmaspiegels der freien Fettsäuren und des Neutralfettgehaltes der Nieren untersucht werden, und zwar nach alleiniger Tetrachlorkohlenstoffverabreichung und dann in Kombination mit β -Pyridylcarbinol (Ronicol^R). Dieser Nicotinyllalkohol ist eine gefäßerweiternde Substanz von ähnlicher Wirkung wie Nikotinsäure, in die sie im Körper teilweise übergeht. Sie senkt die Konzentration der Serumfettsäuren indem sie unspezifisch die durch Katecholamine bedingte Lipolyse hemmt (Kuschinsky 15).

Durch diese Wirkung ergibt sich eine mögliche Methode, um den Einfluß einer Tetrachlorkohlenstoffverabreichung auf den Serumfettsäurespiegel und auf die Entwicklung einer Neutralfettanreicherung in der Niere zu kontrollieren und auch zu verhindern.

III. Beschreibung des benutzten Materials und der angewandten Methodik

Bei allen durchgeführten Versuchen wurden männliche weiße Mäuse eines Inzuchtstammes NMRI mit einem Gewicht zwischen 20 und 25 Gramm verwendet. Sie erhielten eine Standardkost Altromin^R (der Firma Altromin GmbH Lage/Lippe) und Leitungswasser nach Belieben. Die Außentemperatur wurde ziemlich konstant auf 24°C gehalten.

Tetrachlorkohlenstoff wurde intraperitoneal appliziert in einer Dosis von 3 ml CCl_4/kg Körpergewicht. Das sind etwa 4,8 mg CCl_4/kg Körpergewicht und nur etwa ein Drittel der LD_{50} , die für reinen Tetrachlorkohlenstoff 12 mg/kg, für in Erdnußöl gelösten 13,6 mg/kg beträgt (von Oettingen 21).

Als Lösungsmittel für Tetrachlorkohlenstoff diente Erdnußöl in einer Dosis von 15 ml/kg Körpergewicht. Die meist 20 Gramm schweren Versuchstiere erhielten somit 0,06 ml CCl_4 zusammen mit 0,3 ml Erdnußöl intraperitoneal. Ronicol wurde intramuskulär in die Oberschenkelmuskulatur der linken hinteren Extremität in einer Dosis von 1,2 g Ronicoltartrat/kg Körpergewicht injiziert. Bei der verwendeten 24-prozentigen Lösung betrug die Menge bei 20 g schweren Mäusen genau 0,1 ml Ronicoltartrat i.m.

Die Tiere wurden durch Genickbruch getötet und das Blut durch Ausbluten nach Dekapitation gewonnen und sofort in eisgekühlte Mikrozentrifugenröhrchen eingebracht. Die Bestimmung des Gehaltes der freien Fettsäuren im Serum geschah nach der colorimetrischen Methode von Duncombe (Duncombe 4). Nach fünf Minuten langem Zentrifugieren in der Microzentrifuge stand durchweg 0,1 ml haemolysefreies Serum je Tier zur Serumfettsäurebestimmung zur Verfügung.

Die Bestimmung des Glycerin- und Neutralfettgehaltes der Nieren geschah mittels des UV-Testes der Biochemica-Test-Combinationen der Boehringer Mannheim GmbH (Best.Nr.: 15989 TNAA).

Die Methode ist von Eggstein und Kreutz angegeben worden (Eggstein, M., Kreutz, F. H., 6).

Hierzu wurde die Bauchhöhle der getöteten Mäuse durch einen medianen Längsschnitt vom processus xiphoideus sterni aus eröffnet und beide Nieren entfernt. Anschließend wurden sie vom Fettgewebe des Nierenlagers und des Nierenhilus befreit, aus dem Kapselhäutchen herausgeschält, einzeln gewogen und anschließend zur Aufbewahrung für spätere Bestimmungen tiefgefroren.

Nach dem Auftauen erfolgte nach einer abermaligen Gewichtsbestimmung die Aufbereitung der Gewebe. Hierzu wurden je 100 mg Nierengewebe mit 1.0 ml physiologischer Kochsalzlösung versetzt und anschließend im Braun-Stempelhomogenisator fein zerkleinert. 0.5 ml des Homogenates wurden zur Verseifung in ein Zentrifugenglas pipettiert, der Rest 10 Minuten lang bei einer Umdrehungszahl von etwa 12 000/Minute zentrifugiert und dann 0,1 ml des klaren Zentrifugatüberstandes zur Bestimmung des freien Glycerins verwendet.

Die Verseifung des in das Zentrifugenglas eingipettierten Homogenates (0,5 ml) erfolgte mit 2,5 ml äthanolischer Kalilauge. Das mit einem

sauberen Gummistopfen verschlossene Reagenzglas wurde 30 Minuten in ein Wasserbad von 70°C gestellt und dann auf Raumtemperatur abgekühlt. Nach dem Neutralisieren mit Perchlorsäure und dem Einstellen des p_H auf 6-8 wurde das Hydrolysat 30 Minuten in ein Eisbad gestellt und dann 10 Minuten bei hoher Umdrehung zentrifugiert. Die überstehende klare Flüssigkeit fand Verwendung zur Messung des Gesamtglycerins.

Die einzelnen Gruppen der Versuchsreihen bestanden jeweils meist aus 12 Einzeltieren. Mittels des t-Testes erfolgte die statistische Überprüfung der Unterschiede der Mittelwerte in den verschiedenen Gruppen. Die Unterschiede sind signifikant, wenn $p \leq 0,05$.

IV. Ergebnisse

1. Bestimmung der Konzentration der freien Fettsäuren im Serum in verschiedenen Zeitabständen nach einmaliger Tetrachlorkohlenstoffapplikation.

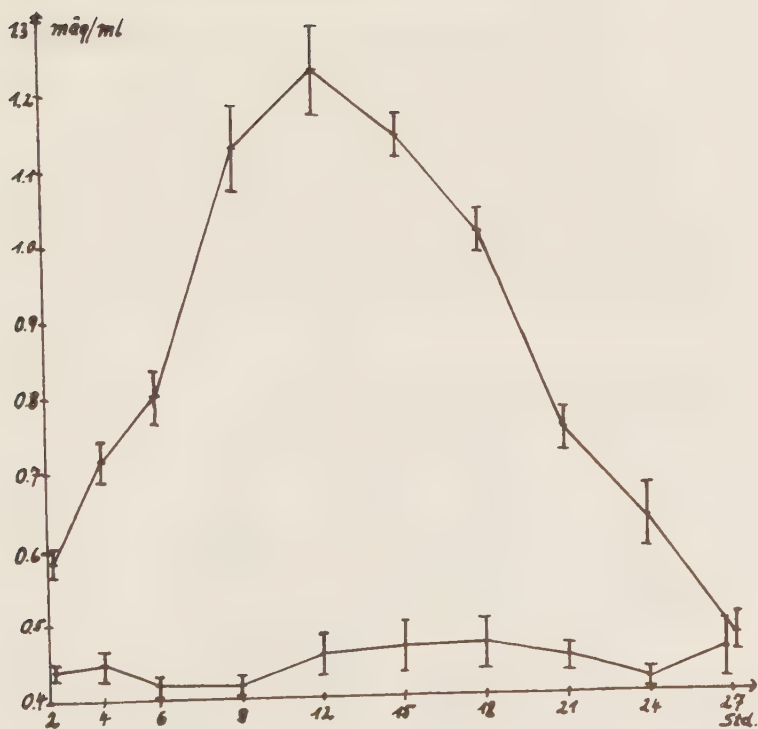
Um zunächst einen Überblick über die zeitliche Änderung des Serumspiegels der nicht veresterten Fettsäuren nach einer einmaligen intraperitonealen

Tetrachlorkohlenstoffinjektion zu erhalten, wurde folgendermaßen verfahren:

Jeweils 12 Versuchstiere einer Gruppe bekamen Tetrachlorkohlenstoff zusammen mit Erdnußöl in obengenannter Dosierung intraperitoneal appliziert. Die 10 Kontrolltiere einer Gruppe erhielten nur Erdnußöl ohne Tetrachlorkohlenstoff ¹⁾.

Deutlich ist auf umseitiger Kurve ein signifikanter Anstieg der Konzentration der unveresterten Serumfettsäuren bei den Versuchstieren bis etwa 12 Stunden nach der Injektion zu erkennen. Erst dann fällt sie ab, um etwa 27 Stunden nach der Applikation von Tetrachlorkohlenstoff wieder den Normalwert zu erreichen. Die nach 12 Stunden erreichte maximale Konzentration von etwa 1,2 mäg unveresterter Fettsäuren/ml Serum beträgt etwa das Dreifache der durchschnittlichen Konzentration unter normalen Lebensbedingungen.

1) Zunächst wurden zwei, vier und sechs Stunden nach der Injektion bei den Tieren jeder Gruppe Serumfettsäurebestimmungen durchgeführt, dann, als ein offensichtlich gleichbleibender Anstieg der Konzentration an freien Fettsäuren im Serum zu verzeichnen war, geschah dies nur noch in dreistündigem Abstand.



Konzentration der unveresterten Fettsäuren im Serum in
verschiedenen Zeitabständen nach einmaliger
Tetrachlorkohlenstoffapplikation.

2. Bestimmung der Konzentration der freien Fettsäuren
im Serum 6 und 12 Stunden nach Tetrachlorkohlen-
stoff- und Ronicolapplikation.

Zur Klärung des Verhaltens der Serumkonzentration
der freien Fettsäuren unter der Einwirkung von
Tetrachlorkohlenstoff und Ronicol einzeln und in
Kombination wurde 6 und 12 Stunden nach der
Injektion je ein Versuch durchgeführt. Er umfaßte
jeweils 4 Gruppen mit je 12 Tieren, davon erhielt
jedes Tier

der Gruppe 1: 15 ml Erdnußöl i.p. ¹⁾

der Gruppe 2: 15 ml Erdnußöl i.p.
+ 1,2 g Ronicoltartrat i.m.

der Gruppe 3: 15 ml Erdnußöl
+ 3 ml Tetrachlorkohlenstoff i.p.

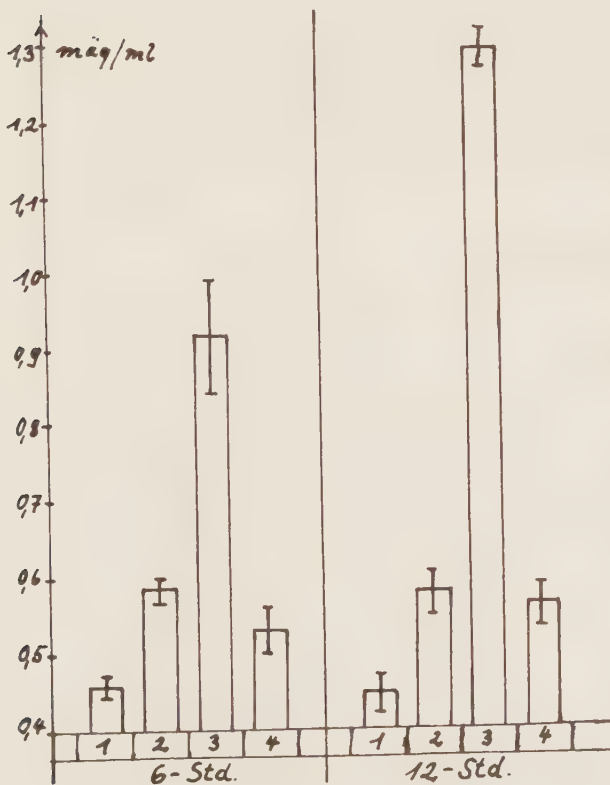
der Gruppe 4: 15 ml Erdnußöl
+ 3 ml Tetrachlorkohlenstoff i.p.
+ 1,2 g Ronicoltartrat i.m.

Bei den Tieren der Gruppen 2 und 4 in der 12-Stunden-
Versuchsreihe wurde nur das Ronicol wegen der geringen
Halbwertszeit 6 Stunden nach Versuchsbeginn mit
gleicher Anfangsdosis nachgespritzt.

Bei beiden Versuchsreihen war der Serumfettsäuregehalt
bei den Tieren, die Ronicol und Tetrachlorkohlenstoff
erhielten (Gruppe 4) signifikant gegenüber dem derer

¹⁾ Die Dosisangaben beziehen sich auf 1 kg Körpergewicht.

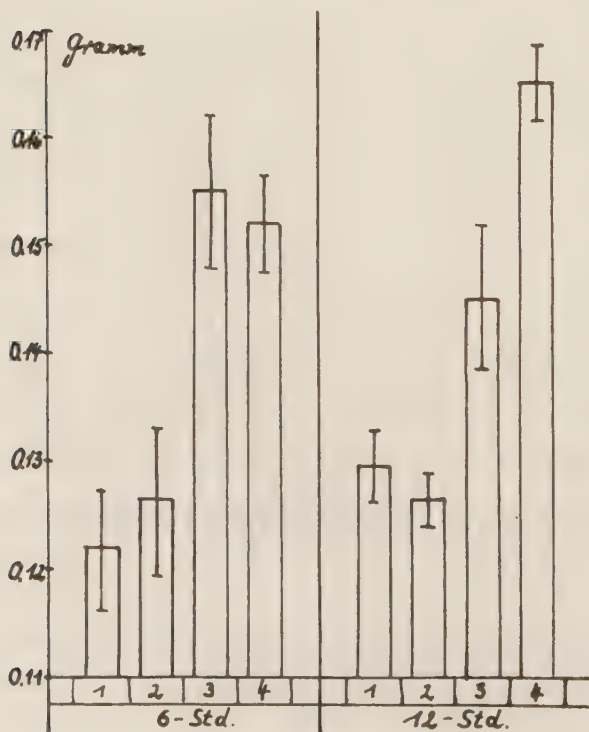
erniedrigt, die nur Tetrachlorkohlenstoff bekamen (Gruppe 3); er war jedoch nicht signifikant verschieden von dem der Tiere der Gruppe 2.



Konzentration der unveresterten Fettsäuren im Serum bei Tieren mit Erdnußöl (1), Erdnußöl und Ronicol (2), Erdnußöl und Tetrachlorkohlenstoff (3), Erdnußöl, Tetrachlorkohlenstoff und Ronicol (4), 6 und 12 Stunden nach Versuchsbeginn.

3. Bestimmung der Nierengewichte

Nach Entfernung des perirenal Fettgewebes und des Kapselhäutchens wurden die entnommenen Nieren gewogen. Dabei stellte sich heraus, daß die Nierengewichte allein der Tiere, denen Tetrachlorkohlenstoff intraperitoneal injiziert wurde (Gruppen 3 und 4), signifikant höher waren als die derer, die keinen Tetrachlorkohlenstoff erhielten.



Nierengewichte bei Tieren mit Erdnußöl (1), Erdnußöl und Ronicol (2), Erdnußöl und Tetrachlorkohlenstoff (3), Erdnußöl, Tetrachlorkohlenstoff und Ronicol (4), 6 und 12 Stunden nach Versuchsbeginn.

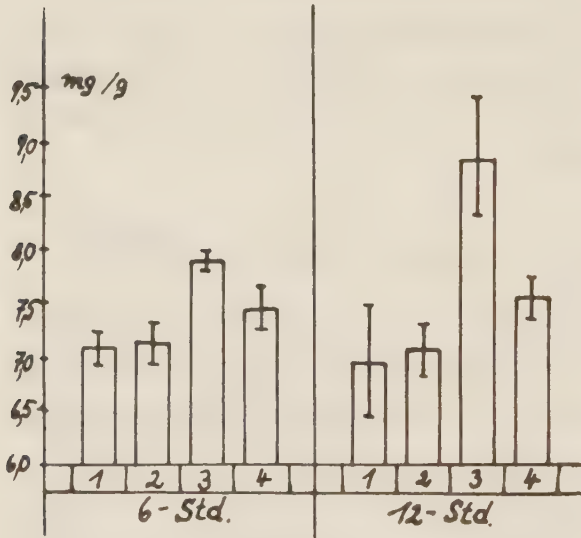
Es spielte dabei keine Rolle, ob Tetrachlorkohlenstoff-Erdnußöl allein (Gruppe 3) oder in Verbindung mit Ronicol (Gruppe 4) verabreicht wurde. Bei beiden Gruppen war das Nierengewicht sowohl 6 Stunden als auch 12 Stunden nach Versuchsbeginn um etwa 30 % gegenüber dem Normalgewicht erhöht. Für die Gewichtszunahme war Tetrachlorkohlenstoff allein verantwortlich, da Ronicol keinen signifikanten gewichtsverändernden Einfluß hatte.

4. Bestimmung des Neutralfettgehaltes der Nieren

Der Nierenfettgehalt derjenigen Tiere, die Erdnußöl und Tetrachlorkohlenstoff (3) erhielten, war bereits sechs Stunden nach Versuchsbeginn signifikant gegenüber dem derer erhöht, die nur Erdnußöl (1) und Erdnußöl und Ronicol (2) bekamen. 12 Stunden nach der Injektion lag er ca 25 % über dem Ausgangswert der Kontrolltiere (1) und (2). Bei den Mäusen der Gruppe 4, denen Erdnußöl und Tetrachlorkohlenstoff intraperitoneal, ferner zusätzlich Ronicol intramuskulär injiziert worden ist, war der Neutralfettgehalt der Nieren signifikant erniedrigt gegenüber dem der Tiere, die nur Erdnußöl und Tetrachlorkohlenstoff (3), jedoch kein Ronicol erhielten. Er war jedoch nicht signifikant verschieden

von dem der Gruppen 1 und 2.

Daraus ergibt sich, daß Ronicol die Erhöhung der Nierenfettkonzentration durch Tetrachlorkohlenstoff zu kompensieren vermag.



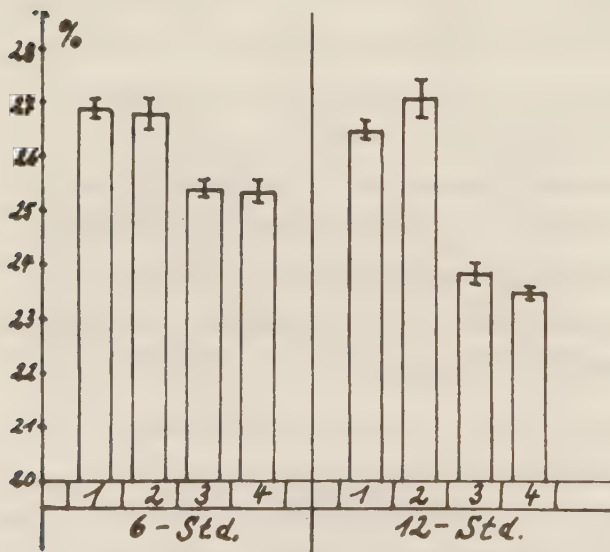
- Neutralfettgehalt der Nieren bei Tieren mit Erdnußöl (1), Erdnußöl und Ronicol (2), Erdnußöl und Tetrachlorkohlenstoff (3), Erdnußöl, Tetrachlorkohlenstoff und Ronicol (4), 6 und 12 Stunden nach Versuchsbeginn.

5. Bestimmung der Nieren - Trockengewichte

Eine neue Versuchsreihe sollte einen Beitrag zur Klärung der Nierengewichtszunahme bei den mit Tetrachlorkohlenstoff behandelten Tieren erbringen. Wiederum bestand auch hier jeder der beiden Versuche aus je 4 Gruppen. Jedes der zwölf Einzeltiere der jeweiligen Gruppe erhielt die oben erwähnte, für diese Gruppe bestimmte Vorbehandlung. Die Nieren wurden wieder nach 6 bzw. 12 Stunden in der üblichen Weise entnommen, dann sofort in einem getrockneten Reagenzglas gewogen und anschließend 6 Stunden lang im Trockenschrank bei 180°C belassen. Aus der Gewichts Differenz konnte der Feuchtigkeitsgehalt der Einzelnieren ermittelt und das Trockengewicht in Prozent des Frischgewichtes errechnet werden.

Bei den Tieren, die mit Tetrachlorkohlenstoff vorbehandelt worden sind (Gruppen 3 und 4) war eine signifikante Erniedrigung des Nierentrockengewichtes gegenüber dem der Gruppen 1 und 2 zu verzeichnen. Ronicol bewirkte keine signifikante Änderung des Wassergehaltes der Nieren, da sowohl zwischen den tetrachlorkohlenstofffreien Tiergruppen 1 (ohne Ronicol) und 2 (mit Ronicol) als auch zwischen

denen, die Tetrachlorkohlenstoff erhielten (Gruppe 3 ohne Ronicol und Gruppe 4 mit Ronicol) kein signifikanter Unterschied im Nierentrockengewicht bestand. Die Gewichtszunahme der Nieren bei den mit Tetrachlorkohlenstoff behandelten Tieren dürfte somit wenigstens zum Teil auf einem vermehrten Wassergehalt beruhen.



Nierentrockengewicht in Prozent des Frischgewichtes bei Tieren mit Erdnußöl (1), Erdnußöl und Ronicol (2), Erdnußöl und Tetrachlorkohlenstoff (3), Erdnußöl, Tetrachlorkohlenstoff und Ronicol (4), 6 und 12 Stunden nach Versuchsbeginn.

V. Diskussion

Verabreicht man Mäusen Tetrachlorkohlenstoff in einer Dosis von 3 ml/kg Körpergewicht intraperitoneal, so tritt bereits nach 2 Stunden eine signifikante Erhöhung der Konzentration unesterter Fettsäuren im Serum auf, die nach 12 Stunden ihr Maximum vom etwa Dreifachen des Ausgangswertes erreicht hat. Erst nach 27 Stunden hat sich der Fettsäurespiegel wieder normalisiert. Der Neutralfettgehalt der Nieren ist bereits 6 Stunden nach Versuchsbeginn signifikant erhöht; 12 Stunden danach liegt er etwa 25 % über dem Normalwert. Tetrachlorkohlenstoff ist ferner für eine erhebliche Gewichtszunahme der Nieren verantwortlich. 12 Stunden nach Versuchsbeginn ist das Nierengewicht um 35 % des mittleren Normalgewichtes gestiegen. Eine ausschlaggebende Rolle für die Erhöhung des Nierengewichtes bei den mit Tetrachlorkohlenstoff vorbehandelten Tieren dürfte die Zunahme des Wassergehaltes spielen, da das Nieren-Trockengewicht der Tetrachlorkohlenstoff-Mäuse 12 Stunden nach Versuchsbeginn um 10 % desjenigen nicht vorbehandelter Tiere gesunken ist.

Der unverzügliche Anstieg der Konzentration unverteilter Fettsäuren im Serum und die bedeutende Zunahme des Fettgehaltes und des Gewichts der Nieren nach Tetrachlorkohlenstoffapplikation geben zu Vermutungen Anlaß über die Mechanismen, die für diese Effekte bei der Niere verantwortlich gemacht werden können.

- 1) Serum-Lipoproteine werden nach glomerulärer Filtration von den Tubulusepithelien rückresorbiert und erscheinen so in der Nierenrinde. Tetrachlorkohlenstoff könnte die Lipoproteinbindung lösen und dadurch die glomeruläre Filtration der Lipide erleichtern (Wong, Di Stefano 33).
 - 2) Fett- und Wassereinlagerung nach Tetrachlorkohlenstoffapplikation könnten aber auch Folgen einer verminderten Nierendurchblutung sein. Diese würde einerseits eine vermehrte Fettaufnahme der Tubulusepithelien durch erhöhte Rückresorption der filtrierte Lipide, andererseits eine verzögerte Fettmobilisation aus der Niere ins Blut ermöglichen.
- Für diese Hypothese sprechen auch die oben erwähnten histologischen Befunde, nämlich

daß die Zahl der durchgängigen Nierenarteriolen nach Tetrachlorkohlenstoffverabreichung abnimmt (Lundh 17), daß eine Ödemisierung der Nierenrinde und des Nierenmarkes (Smetana 30), hydropische Degeneration (Moon 20) und eine erhebliche Zunahme scharlachrot färbbarer Fetttröpfchen in der Nierenrinde (Wong, Di Stefano 33) auftreten.

- 3) Primär scheint Tetrachlorkohlenstoff eine indirekte Wirkung auszuüben (Brody 2, Calvert 3, Stern 32, Paoletti 22). Dieser Stoff induziert eine Freisetzung von Katecholaminen aus den Speichern¹⁾. Die üblichen tierexperimentellen Methoden, diese These zu untermauern, bestanden bisher in Nebennierenresektion, Rückenmarksdurchtrennung, Hypophysenresektion und in der Verabreichung "adrenergic blocking agents", wie Phenoxybenzamin, Egotamin u.a. All diese Maßnahmen sind mit erheblichen, breit gestreuten Nebenwirkungen belastet.

Deshalb ist es eine besonders vorteilhafte Methode, unter dem Einfluß von β -Pyridylcarbinol (Ronicol^R) einer Substanz, die unspezifisch die durch Katecholamine bedingte Lipolyse hemmt, die Änderung der Tetrachlorkohlenstoffwirkungen zu verfolgen.

¹⁾ Katecholaminspeicher sind Nebennierenmarkszellen, die hypothalamischen Zentren, die Grana der postganglionären Fasern des Sympathicus.

Die durchgeführten Versuche mit 1,2 g Ronicoltartrat/kg Körpergewicht zeigen zunächst die postulierte Wirkung auf den Fettsäurespiegel. Ronicol bewirkt eine signifikante Senkung der Konzentration der freien Fettsäuren im Serum tetrachlorkohlenstoffvorbehandelter Tiere fast bis zum Ausgangswert. Daher scheint die durch Tetrachlorkohlenstoff bedingte Erhöhung des Serumfettsäurespiegels durch eine gesteigerte Freisetzung von Katecholaminen hervorgerufen zu sein. Eine vermehrte lipolytische Aktivität, vor allem unter dem Einfluß des freigesetzten Noradrenalin, und somit ein Anstieg der Serumfettsäuren, sind die Folgen.

Der Neutralfettgehalt der Nieren folgt unter dem Einfluß des Ronicol dem Verhalten nach etwa dem der Fettsäuren. Das scheint nicht verwunderlich, da die Aufnahme freier Fettsäuren durch die Nieren sich fast direkt proportional zur Serumkonzentration dieser Substrate verhält (Dzúrik und Mitarbeiter 5).

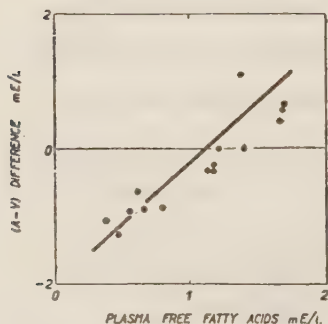


Fig. 5. The relationship between the free fatty acids uptake in kidneys and their arterial plasmatic concentration.

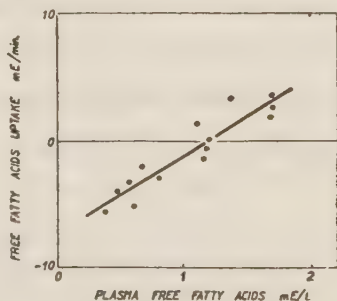


Fig. 6 The relationship between the uptake and arterial plasmatic concentration of free fatty acids.

Das in den Nieren unter der Einwirkung von Tetrachlorkohlenstoff vermehrt gebildete Organfett entsteht aus den - infolge erhöhter Serunkonzentration - vermehrt aufgenommenen Fettsäuren. Der primäre Anlaß für die durch Tetrachlorkohlenstoff hervorgerufene Fettanreicherung in der Niere scheint demnach auch hier die gesteigerte katecholamininduzierte Lipolyse im Fettdepot zu sein.

Das Fettsäuregleichgewicht ist verschoben. Vermehrt gehen freie Fettsäuren den Weg vom Depotfettgewebe ins Serum und in die Niere, so wie ihn die verstärkt nachgezogenen Pfeile der folgenden Abbildung (entnommen aus Steinberg 31) wiedergeben.

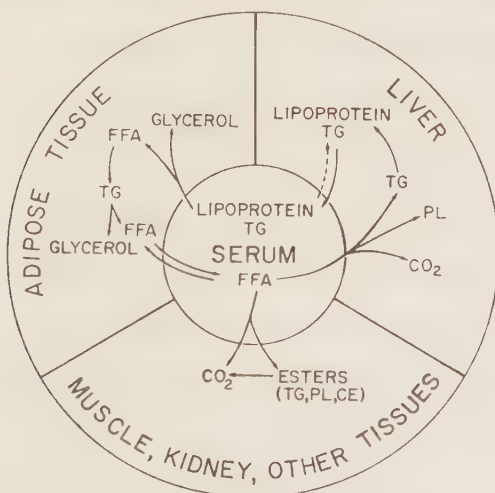


Fig. 9. Schematic representation of FFA metabolism emphasizing the "fatty acid cycle": adipose tissue triglycerides → adipose tissue FFA → serum FFA → liver triglyceride - lipoprotein triglyceride → adipose tissue FFA and triglyceride.

Die Erhöhung des Neutralfettgehaltes erklärt nur zum Teil den beträchtlichen Gewichtszuwachs, den die Nieren tetrachlorkohlenstoffbehandelter Tiere aufweisen. Die deshalb durchgeführte Trockengewichtsbestimmung der Nieren unter den gleichen, oben erwähnten Versuchsbedingungen, deckte auch einen signifikant erhöhten Feuchtigkeitsgehalt der schwereren Nieren auf. Bei der Erklärung dieser Wasseranreicherung hat man die toxische und die katecholamininduzierte anoxische Wirkung des Tetrachlorkohlenstoffs zu berücksichtigen.

Schon bei der makroskopischen Betrachtung fiel ein Großteil der Nieren der Tetrachlorkohlenstoff-Tiere durch vergrößertes, blasses und trübes Aussehen auf. Dies ist auf eine unspezifische trübe Schwellung zurückzuführen, deren pathogenetische Wege einmal über einen toxischen Membranschaden der Mitochondrien zur Wasseraufnahme und über ein Versagen der Na-Pumpe zum intrazellularen Anstieg des Natrium und somit zur osmotischen Wasservermehrung in den Mitochondrien führen. Auch die bereits skizzierten histologischen Befunde legen diesen Weg der toxischen Tetrachlorkohlenstoffwirkung nahe.

Die Erhöhung der Katecholaminausschüttung aus den adrenergen Speichern durch Tetrachlorkohlenstoff zeigt noch einen zweiten Weg auf, der die toxische Einwässerung verstärken könnte. Auf Katecholamine antworten Gefäße mit einer Konstriktion. Dies bestätigt der mikroskopisch-anatomische Befund der Durchmesserverkleinerung der Gefäßlumina der Arteriolen (Lundh 17). Die dadurch bedingte Gewebsanoxie führt wiederum zur trüben Schwellung mit erhöhtem Nierengewicht.

Die Klärung der Frage, inwieweit bei den durch Tetrachlorkohlenstoff hervorgerufenen Veränderungen in der Niere eine Speicherung von Eiweiß vorliegt, lag nicht mehr im Aufgabenbereich dieser Arbeit.

VI. Zusammenfassung

An männlichen weißen Mäusen wurde die Wirkung von 3 ml CCl_4/kg i.p. auf die Konzentration der unveresterten Fettsäuren im Serum über einen Zeitraum von 27 Stunden untersucht. Dann erfolgte die Prüfung des Einflusses von 3 ml CCl_4/kg i.p. und 1,2 g Ronicoltartrat/kg i.m. einzeln und in Kombination, sechs und zwölf Stunden nach der Applikation auf die Konzentration der unveresterten Fettsäuren im Serum sowie auf den Neutralfettgehalt der Nieren, das Nierengewicht und das Nierentrockengewicht.

Tetrachlorkohlenstoff allein führte zu einer Konzentrationserhöhung der unveresterten Fettsäuren im Serum bis 12 Stunden nach der Injektion. 27 Stunden nach der Applikation erreichte der Serumfettsäurespiegel wieder den Ausgangswert. Der Neutralfettgehalt der Nieren, das Nierengewicht und der Feuchtigkeitsgehalt der Nieren waren sechs und zwölf Stunden nach Tetrachlorkohlenstoffgabe erhöht.

Ronicol führte, allein verabreicht, zu keiner signifikanten Änderung der Konzentration der unveresterten Fettsäuren im Serum, des Neutralfettgehaltes der Nieren, des Nierengewichtes und des Nierentrockengewichtes.

Bei kombinierter Gabe von Tetrachlorkohlenstoff und Ronicol waren nur der Serumfettsäurespiegel und der Neutralfettgehalt der Nieren niedriger als nach Applikation von Tetrachlorkohlenstoff allein.

Die durch Tetrachlorkohlenstoff bedingte Erhöhung der Konzentration der unveresterten Fettsäuren im Serum scheint vorwiegend auf einer vermehrten Freisetzung von Katecholaminen zu beruhen, da Ronicol unspezifisch die durch Katecholamine bedingte Lipolyse im Fettdepot hemmt.

Da die Aufnahme freier Fettsäuren durch die Nieren sich annähernd direkt proportional zur Serumkonzentration verhält, entsteht das unter der Einwirkung von Tetrachlorkohlenstoff vermehrt gebildete Organfett der Nieren hauptsächlich durch eine erhöhte Fettsäureaufnahme. Der primäre Anlaß für die durch Tetrachlorkohlenstoff hervorgerufene Neutralfettanreicherung in der Niere scheint daher die gesteigerte katecholamininduzierte Lipolyse im Fettdepot zu sein.

Die Gewichtszunahme der Nieren tetrachlorkohlenstoffvorbehandelter Tiere beruht offensichtlich zum großen Teil auf einer erhöhten Wassereinlagerung, die durch die toxische und katecholamininduzierte anoxische Wirkung des Tetrachlorkohlenstoffes bedingt sein dürfte. Mitochondrialer Membranschaden und Gefäßkonstriktion führen zur trüben Schwellung der Nieren mit erhöhtem Nierengewicht.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) Bizzi, A., Tacconi, M.T., Veneroni, E.:

Triglyceride accumulation in liver.

"Nature", London, 209, 1025 (1966)

- 2) Brody, T.M.:

Mechanism of action of carbon

tetrachloride. Discussion.

"Federation Proceedings", Baltimore, 18, 1017 (1959)

- 3) Calvert, D.N., Brody, T.M.:

Release of catecholamines from adrenal medulla

by CCl_4

"American Journal of Physiology",

Washington, 198, 682 (1960)

- 4) Duncombe, W.G.:

The colorimetric micro-determination of

non-esterified fatty acids in plasma

"Clinica Chimica Acta", Amsterdam, 9, 122 (1964)

- 5) Dzúrik, R., Krajzi-Lazáry, B., Brix, M.:

The glucose, lactic and free fatty acid

uptake by the dog kidneys

"Biologia", Bratislava, 19, 186 (1964)

- 6) Eggstein, M., Kreutz, F.H.:

"Klinische Wochenschrift", Berlin, 44, 262 (1966)

- 7) Furukawa, T.:

The role of the hormonal glands and sympathetic nerve in the fatty infiltration of liver resulting from carbon tetrachloride toxicity.

"Wakayama Medical Reports", 2, 203 (1965)

- 8) Furukawa, T.:

Relation between release of free fatty acid from the adipose tissue and carbon tetrachloride - induced fatty infiltration of the liver.

"Wakayama Medical Reports", 2, 211 (1965)

- 9) György, S.B., Seifter, J., Tomarelli, R.M.,

Goldblatt, H.:

Influence of dietary factors and sex on the toxicity of carbon tetrachloride in rats.

"Journal of Experimental Medicine",

New York, 83, 449, (1946)

- 10) Heimberg, M., Weinstein, J., Dishmon, G.,
Dunkerley, A.:

The action of carbon tetrachloride
on the transport and metabolism of
triglycerides and fatty acids by
the isolated perfused rat liver.
"Journal of Biological Chemistry",
Baltimore, 237, 3623 (1962)

- 11) Huebner, G.:

Direkte Tetrachlorkohlenstoffwirkung
auf die Membransysteme der Zelle.
"Revue Internationale d'Hepatology",
Paris, 15, 455 (1965)

- 12) Jennings, R.B., Kearns, W.M.:

Necrotizing nephrosis in the rat
following administration of carbon
tetrachloride.
"Archives of Pathology",
Chicago, 56, 348 (1953)

- 13) Karlson, P.:

"Kurzes Lehrbuch der Biochemie",
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 197 (1967)

- 14) Klaassen, C.D., Plaa, G.L.:

Relative effects of various chlorinated hydrocarbons on liver and kidney function in dogs.

"Toxicology and Applied Pharmacology",
New York, 10, 119 (1967)

- 15) Kuschinsky, G.:

"Taschenbuch der modernen Arzneibehandlung",
Georg Thieme Verlag, Stuttgart,
S. 14, 244, 274, 531 (1970)

- 16) Lombardi, B., Ugazia, G.:

Serum lipoproteins in rats with carbon tetrachloride-induced fatty liver.

"Journal of Lipid Research",
New York 6, 498 (1965)

- 17) Lundh, H.A.:

Sequence comparison between kidney and liver lesions in the rat following carbon tetrachloride poisoning.

"Journal of Occupational Medicine",
Chicago, 6, 123 (1964)

18) Malendowicz, L.:

Cytological and cytochemical studies of the proximal tubule of the nephron of rats treated with oestrogens, androgens, and carbon tetrachloride.

"Folia Histochemica and Cytochemica",
Krakow, 6, 281 (1968)

19) Maling, H.M., Frank, A., Horning, M.G.:

Effect of carbon tetrachloride on hepatic synthesis and release of triglycerides.

"Biochimica et Biophysica Acta",
Amsterdam, 64, 540 (1962)

20) Moon, H.D.:

The pathology of fatal carbon tetrachloride poisoning with special reference to the histology of the hepatic and renal lesions.

"American Journal of Pathology",
Boston, 26, 1041 (1950)

21) Oettingen, W.F. von,:

The halogenated aliphatic, olefinic,
cyclic, aromatic hydrocarbons, including
the halogenated insecticides, their
toxicity and potential dangers.

"U.S. Dept. of Health, Education and
Welfare Public Health Service
Publication No. 414",
U.S. Government Printing Office,
Washington 1955

22) Paoletti, R.:

Pharmacological control of lipid
mobilization and transport.

"I.K. Grant, Ed. Academic Press",
171 (1963)

23) Recknagel, R.O., Goshal, A.K.:

Lipoperoxidation as a vector in
carbon tetrachloride hepatotoxicity.

"Laboratory Investigation",
Philadelphia, 15, 132 (1966)

- 24) Recknagel, R.O., Lombardi, B., Schotz, M.C.:

A new insight into pathogenesis of
carbon tetrachloride fat infiltration.

"Proceedings of the Society for
Experimental Biology and Medicine",
New York, 104, 608 (1960)

- 25) Richter, G.:

Das Verhalten des Umsatzes von
Lipid-Phosphat in Mitochondrien
und Mikrosomen CCl_4 -geschädigter
Mäuselebern.

"Acta Biologica et Medica Germanica",
Berlin, 16, 13 (1966)

- 26) Sakaguchi, H.:

Renal glomerular lesions after
administration of carbon tetra-
chloride and ethionine.

"Laboratory Investigation",
Philadelphia, 13, 1418 (1964)

- 27) Schotz, M.C., Recknagel, R.O.:

Effect of carbon tetrachloride on release
of free fatty acids by rat adipose tissue.
"Proceedings of the Society for Experimental
Biology and Medicine",
New York, 103, 398 (1960)

- 28) Sirota, J.H.:

Carbon tetrachloride poisoning in man.
The mechanism of renal failure and
recovery.
"Journal of Clinical Investigation",
Lancaster, 28, 1412 (1949)

- 29) Slater, T.F.:

Necrogenic action of carbon tetra-
chloride in the rat: a speculative
mechanism.
"Nature", London, 209, 36 (1966)

- 30) Smetana, H.:

Nephrosis due to carbon tetrachloride.
"Archives of Internal Medicine",
Chicago, 63, 760 (1939)

31) Steinberg, D.:

Fatty acid mobilization - mechanism of
regulation and metabolic consequences.

"I.K. Grant, Ed. Academic Press",

111 (1963)

32) Stern, P.H., Brody, T.M.:

Catecholamine excretion following
carbon tetrachloride administration.

"Journal of Pharmacology and

Experimental Therapeutics",

Baltimore, 141, 65 (1963)

33) Wong, L.C.K., Di Stefano, V.:

Rapid accumulation of renal fat
in cats after single inhalation
of carbon tetrachloride.

"Toxicology and Applied Pharmacology",

New York, 2, 485 (1966)

Herrn Prof. Dr. C.-J. . E s t l e r möchte
ich an dieser Stelle meiner Arbeit meinen
ganz besonderen Dank für die Überlassung des
Themas und die mir erteilten, zahlreichen
und wertvollen Anleitungen aussprechen.

Auch bei Herrn Prof. Dr. F. H e i m
möchte ich mich für die Überlassung eines
Laborplatzes und die Benutzung sämtlicher
Geräte bedanken.

Lebenslauf

Ich wurde am 1. Juni 1945 als Sohn des Dipl.-Volkswirts Dr. Günther Schmidt und seiner Ehefrau Hildegard Schmidt, geb. Greim in Kronach (Oberfr.) geboren und römisch-katholisch getauft.

1951 begann ich meine Schulzeit an der Volksschule in Erlangen. Ab 1953 besuchte ich die Volksschule in Fürth (Bay). Am 1. September 1955 trat ich in die Oberrealschule in Fürth ein. Nach neun Jahren legte ich an dieser Anstalt im Juni 1964 die Reifeprüfung ab.

Zum Wehrdienst wurde ich am 1. Oktober 1964 eingezogen und beendete ihn am 30. September 1965 mit Abschluß des Fähnrichlehrganges an der Sanitätsakademie der Bundeswehr in München.

Das Studium der Humanmedizin begann ich im WS 1965/66 an der Friedrich-Alexander-Universität zu Erlangen. Den naturwissenschaftlichen Teil der ärztlichen Vorprüfung bestand ich nach dem SS 1966, die ärztliche Vorprüfung legte ich nach dem WS 1967/68 ab.

Am 27. Juli 1971 habe ich das Studium der Humanmedizin mit dem Bestehen des Staatsexamens abgeschlossen.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990
